La lettre de l'Institut Pasteur

LETTRE TRIMESTRIELLE D'INFORMATION

85

MAI 2014

ÉDITO

LE SPECTRE D'UNE MÉDECINE DÉMUNIE



L'arrivée des antibiotiques dès les années 1940 avait donné une incroyable puissance aux médecins. Des infections naguère dévastatrices – fièvre typhoïde, coqueluche, tuberculose, certaines pneumonies, etc. – allaient être vaincues grâce à ces armes radicales contre les nombreuses maladies dues à des bactéries. Mais comme certains l'avaient prédit, les bactéries ont peu à peu trouvé des parades contre les antibiotiques. Aujourd'hui, de nombreuses espèces sont multirésistantes, insensibles à plusieurs antibiotiques. Le problème devenu critique dans les hôpitaux se développe désormais en médecine « de ville ». Il préoccupe plusieurs de nos équipes qui, comme vous le lirez dans ces pages, pistent des espèces résistantes, étudient l'impact des faibles doses d'antibiotiques, recherchent de nouvelles molécules, analysent la situation dans différents pays. Leurs actions sont déterminantes car la situation s'aggrave. Non seulement certains patients ne peuvent plus être traités, mais comme le souligne l'un de nos experts, les médecins risquent demain d'avoir à renoncer à certains actes de chirurgie ou à des traitements qui avaient rallongé l'espérance de vie au risque d'exposer leurs patients à des infections… désormais intraitables. Ce combat est primordial et nous avons besoin de vous pour avancer. Merci d'être à nos côtés.

Pr Christian Bréchot,
Directeur général de l'Institut Pasteur

LE DOSSIER

Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance.



Qui n'a pas consommé d'antibiotiques au moins une fois dans sa vie ? Ces médicaments qui servent à lutter contre diverses infections dues à des bactéries (pneumonies, bronchites, otites, méningites, infections urinaires, septicémies…) sauvent incontestablement des millions de vies. Mais leur efficacité est grandement menacée et « *on risque à l'avenir de ne plus disposer d'antibiotiques permettant de soigner les infections bactériennes courantes* », avertit l'Organisation mondiale de la santé. « *Ces infections seraient de nouveau mortelles, et la société reviendrait à l'ère pré-antibiotique.* » Mourir d'une infection *a priori* « banale », car habituellement traitée facilement, est aujourd'hui possible dès lors qu'une bactérie devenue

SUITE P. 2

résistante aux antibiotiques est en cause… Déjà en Europe, 400 000 personnes sont infectées chaque année par de telles bactéries, dont 25 000 décèdent.

Les antibiotiques utilisés dès les années 1940

Pour bien comprendre l'alarmant problème de « l'antibiorésistance », commençons par le commencement. Le premier antibiotique – la pénicilline G – fut découvert en 1928 par le biologiste écossais Alexander Fleming mais ne fut utilisé qu'à partir de 1941 *(lire page 3)*. Entre temps, une autre classe d'antibiotiques, les sulfamides, dont l'action fut mise en évidence par des pasteuriens *(lire p.7)* fut largement utilisée et sauva des milliers de vie pendant la seconde guerre mondiale. Aujourd'hui, 70 ans après le début de l'usage des antibiotiques, il en existe plus de 15 familles – qui diffèrent de par leur structure chimique et leur mode d'action contre les bactéries. Quant au problème de l'antibiorésistance, il fut soulevé par Fleming lui-même dès 1945. Il pressentait les risques liés à une mauvaise utilisation de la molécule qu'il avait découverte : « *Cela aboutirait à ce que, au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre, jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait guérir.* »

Plus d'un staphylocoque doré sur cinq est résistant à la méthicilline

La fin de l'âge d'or des antibiotiques

Cet avertissement ne fut pas pris en compte au départ et les antibiotiques ont été largement utilisés dès les années 40, armes magiques contribuant avec plusieurs vaccins à faire chuter drastiquement l'impact des maladies bactériennes, tout du moins dans les pays industrialisés. Mais « l'âge d'or » des antibiotiques s'acheva, au début des années 90. On prit alors de plus en plus conscience du nombre inquiétant – et croissant – de bactéries devenues résistantes aux antibiotiques. Des médecins se retrouvaient dans des situations d'impasse thérapeutique face à certains patients, aucun antibiotique n'ayant plus le moindre effet sur leur infection. Et le phénomène s'accélère : aujourd'hui en France, 27 % des souches de pneumocoques s'avèrent insensibles à la pénicilline G, alors que cette résistance était quasiment nulle il y a vingt ans. La situation est devenue particulièrement critique dans les hôpitaux, où l'on utilise – et c'est logique – beaucoup d'antibiotiques pour traiter les malades : la moitié des antibiotiques consommés en France en médecine humaine le sont à l'hôpital. Cette

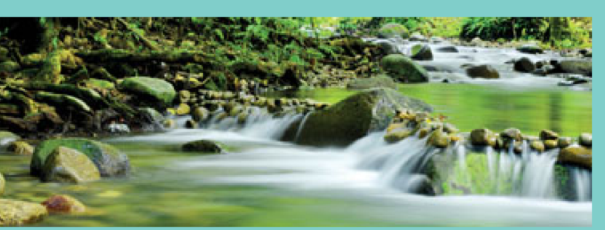

Antibiogramme : les cercles signant la destruction des bactéries autour des pastilles imprégnées d'antibiotiques permettent de mesurer leur efficacité.



LES PETITES DOSES EN QUESTION

Quel est l'impact de faibles doses d'antibiotiques sur l'émergence de l'antibiorésistance ? « *Même à des concentrations d'antibiotiques 100 fois moins élevées que celles qui tuent la bactérie, celle-ci manifeste une réponse au stress appelée SOS qui favorise l'acquisition de gènes de résistance* », répond Didier Mazel, chef de l'unité Plasticité du génome bactérien à l'Institut Pasteur. Le chercheur a démontré ce phénomène chez plusieurs bactéries pathogènes comme *Vibrio cholerae*, l'agent du choléra, ou *Klebsiella pneumoniae*, responsable d'infections respiratoires. Pour lui, « *ce constat pose en particulier le problème de la présence d'antibiotiques à de faibles concentrations constatée dans les eaux usées ou dans les rivières : l'environnement pourrait jouer un rôle non négligeable dans le développement de l'antibiorésistance* ».


Vibrio cholerae.


Les rivières peuvent contenir des antibiotiques.

« pression » médicamenteuse provoque des résistances, et les bactéries résistantes passent aisément d'un individu à l'autre, qu'elles infectent d'autant plus facilement qu'il est affaibli. À l'hôpital, plus d'un staphylocoque doré sur cinq est résistant à l'antibiotique classiquement utilisé contre les infections qu'il provoque (pulmonaires, osseuses, septicémies…) : la méthicilline. De nombreux germes responsables d'infections acquises à l'hôpital – les infections nosocomiales – sont de plus en plus résistants à plusieurs antibiotiques.

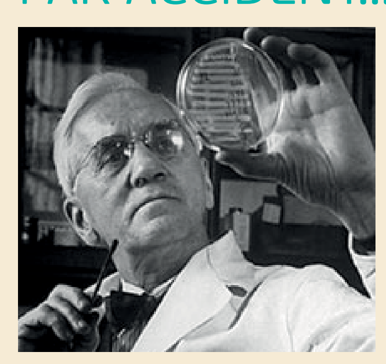
Bientôt une préoccupation quotidienne ?

Aujourd'hui, ces problèmes d'antibiorésistance ne sont plus limités au seul milieu hospitalier et touchent les infections communautaires « en ville ». Sur les forums des sites médicaux, des

• • •

SUITE P. 4

LA PÉNICILLINE DÉCOUVERTE PAR ACCIDENT…



3 septembre 1928 : Sir Alexander Fleming, biologiste réputé pour son talent mais aussi pour le désordre de son laboratoire au St's Mary Hospital de Londres, retrouve à son retour de vacances une culture oubliée de staphylocoques, bactéries dont il étudiait les propriétés, contaminée par une moisissure. En l'observant, il s'aperçoit qu'autour de la zone où s'est développé le champignon microscopique, il n'y a plus une seule colonie de bactéries, alors qu'elles sont présentes à distance dans la boîte de Pétri. Ce champignon aurait-il le pouvoir de tuer les bactéries ? Alexander Fleming l'identifie : *Penicillium notatum*. Il en isole un extrait et nomme cet agent « pénicilline ». Il étudie ensuite ses effets et remarque qu'il agit non seulement contre les staphylocoques mais aussi sur bien d'autres bactéries responsables de la scarlatine, de la diphtérie, de pneumonies ou de méningites. L'importance majeure de sa découverte ne sera comprise que plus tard, grâce à d'autres chercheurs qui permirent l'application médicale de la pénicilline G dès 1941, la purifiant et la produisant en quantité suffisante pour traiter une infection humaine. Ils partagèrent avec Alexander Fleming le prix Nobel de médecine 1945.

ACTION PASTEUR

L'espoir des nanomédicaments et la quête de nouveaux antibiotiques

« Utiliser des nanoparticules – assemblages de sucres ou de lipides – pour délivrer les antibiotiques pourrait permettre de les administrer à des doses inférieures, ou bien d'employer des antibiotiques aujourd'hui délaissés car mal tolérés », explique Brigitte Gicquel, responsable de l'unité de Génétique mycobactérienne à l'Institut Pasteur. Cette spécialiste de la tuberculose coordonne le projet européen NAREB*, lancé en février dernier, associant 14 laboratoires pour développer des nanomédicaments contre deux types d'infections très préoccupantes : celles dues au staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SARM), cause fréquente d'infections nosocomiales sévères, et la tuberculose multirésistante. Celle-ci représente actuellement 3,7 % des nouveaux cas de tuberculose dans le monde et 20 % des cas déjà traités, complexifiant une prise en charge déjà lourde pour une tuberculose « sensible » (plusieurs mois avec au moins 4 antibiotiques). Sans compter que 84 pays ont déjà signalé à l'OMS des cas de tuberculose « ultra-résistante ». *« Devant cette situation dramatique et le désengagement de la plupart du secteur industriel, nous, laboratoires académiques, devons faire un effort pour trouver de nouveaux antibiotiques »*, souligne Brigitte Gicquel, dont l'équipe participe activement à la recherche de nouveaux médicaments au sein de consortiums associant plusieurs instituts comme le projet NAREB. Nano ou nouveaux antibiotiques, le temps presse face à la résistance croissante du bacille de la tuberculose : cette maladie responsable d'un décès sur sept en Europe au XIXe siècle fait aujourd'hui plus de 8,5 millions de nouveaux malades et 1,3 million de morts chaque année dans le monde.

Mycobacterium tuberculosis.



Brigitte Gicquel, responsable de l'unité de Génétique mycobactérienne à l'Institut Pasteur.

* Nanotherapeutics for antibiotic resistant emergent bacterial pathogens.

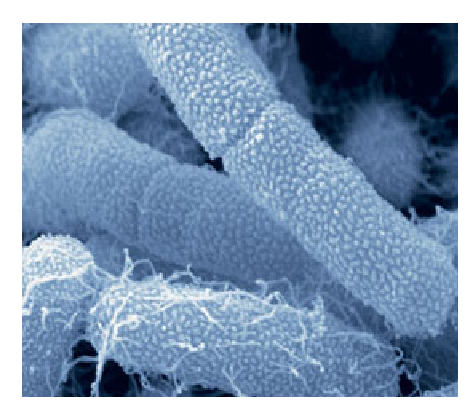


Depuis 2010, une nouvelle campagne s'attaque au problème de la résistance aux antibiotiques.

personnes concernées s'interrogent, comme cette femme qui déclare : « *Depuis six mois je fais des infections urinaires, toujours dues à un germe* Escherichia coli *résistant à de nombreux antibiotiques* ». Elle énonce le nouveau traitement préconisé par son généraliste, basé sur un nouvel antibiotique, et questionne : « *ce germe très résistant ne va-t-il pas développer une plus grande résistance ? Qu'en pensez-vous ?* » L'antibiorésistance est ainsi entrée dans les préoccupations quotidiennes de nombreux patients et inquiète bien entendu médecins et chercheurs *(Lire l'Entretien)*.

Les antibiotiques, c'est pas automatique !

Les autorités de santé publique interviennent. Nous avons tous à l'esprit la campagne « *Les antibiotiques, c'est pas automatique !* » lancée en 2002 par l'Assurance Maladie. Elle visait à faire prendre conscience que les antibiotiques sont utiles exclusivement contre les infections provoquées par des bactéries et n'ont aucune efficacité contre les infections virales, à l'origine par exemple de nombreuses maladies hivernales (rhumes, certaines angines et bronchites, etc.). Et elle eut un net impact sur la consommation d'antibiotiques en France, qui diminua de 15 %. Depuis 2010, une nouvelle campagne s'attaque plus directement au problème de la résistance aux antibiotiques avec pour slogan « *si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts* ». • • •



Escherichia coli uropathogènes.

SUITE P.6

ACTION PASTEUR

LES ANIMAUX D'ÉLEVAGE, GROS CONSOMMATEURS D'ANTIBIOTIQUES



Les ministres de la Santé et de l'Agriculture à l'Institut Pasteur lors de la dernière Journée européenne de l'antibiorésistance, dans le laboratoire de François-Xavier Weill avec Christian Bréchot (décembre 2013).

Une large partie des antibiotiques consommés dans le monde le sont par les animaux d'élevage, pour traiter leurs infections mais aussi comme facteurs de croissance. Si cette pratique contestée est interdite depuis 2006 dans l'Union Européenne, de nombreux pays la poursuivent, y compris les États-Unis où 80 % des antibiotiques vendus sont utilisés pour les animaux*. Or l'antibiorésistance dans le monde animal, favorisée par la forte pression médicamenteuse dans les élevages, augmente par différents biais celle observée en médecine humaine. De plus, des bactéries devenues résistantes chez l'animal peuvent directement infecter l'Homme. C'est le cas de l'inquiétante *Salmonella* Kentucky. Simon Le Hello et François-Xavier Weill, de l'unité des Bactéries pathogènes entériques à l'Institut Pasteur, ont pu remonter jusqu'à l'origine de cette bactérie** – au début des années 90, probablement dans des élevages en Égypte – et cela grâce aux collections historiques de l'Institut Pasteur. *Salmonella* Kentucky est ensuite devenue résistante à un nombre croissant d'antibiotiques et s'est propagée dans différents pays d'Afrique à travers la filière volaille, grande consommatrice d'antibiotiques, puis plus récemment en Inde et en Asie du Sud-Est. L'Europe n'est pas épargnée par cette bactérie à l'origine d'infections alimentaires chez l'Homme. « *Nous avons confirmé 150 cas humains en France l'année dernière* », déclare François-Xavier Weill, également responsable du Centre National de Référence des *Salmonella*. « *Si la plupart des personnes touchées ont voyagé dans des pays où la bactérie est bien implantée, dans 10 % des cas, elles n'étaient pas sorties de France.* » *Salmonella* Kentucky a été récemment repérée dans des élevages de dinde en Pologne, en Allemagne... et fin 2013 en Bretagne. L'alerte lancée par les chercheurs dès 2011 sur une possible implantation de *Salmonella* Kentucky en Europe semble malheureusement justifiée...

** Chaque année aux États-Unis, plus de 2 millions de personnes contractent une infection par une bactérie résistante aux antibiotiques, 23 000 au moins en mourant, d'après les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC).*
*** En collaboration avec l'INRA et l'Institut de Veille Sanitaire.*

« On doit considérer la résistance aux antibiotiques comme une maladie émergente »

ENTRETIEN avec



Pr Patrice COURVALIN

Responsable de l'unité des Agents antibactériens à l'Institut Pasteur

Comment jugez-vous le phénomène de la résistance aux antibiotiques aujourd'hui ?

C'est un authentique problème de santé publique et on doit considérer la résistance aux antibiotiques comme une maladie émergente, due à deux évolutions contraires. La première, c'est que les bactéries évoluent naturellement vers la résistance et la multirésistance. On se retrouve donc de plus en plus face à des bactéries intraitables au sens propre, face à des impasses thérapeutiques. La deuxième, c'est qu'on ne voit pas arriver d'antibiotiques nouveaux, en partie parce que cette recherche n'est pas très incitative pour l'industrie pharmaceutique. Le résultat net de ces deux évolutions inverses est que les options thérapeutiques pour traiter des infections sévères mais également des infections communautaires, comme une cystite banale, diminuent. J'étais interne dans les années 70 et nous avions alors beaucoup plus de possibilités face aux maladies infectieuses qu'il n'en existe aujourd'hui...

Quelles sont les conséquences de cette situation ?

Il s'agit d'un problème beaucoup plus grave que le simple traitement des maladies infectieuses. Car une conséquence est rarement mentionnée : la résistance aux antibiotiques risque d'annuler les progrès des 20 ou 30 dernières années dans de nombreux domaines médicaux. Avec les interventions de chirurgie lourde, comme les transplantations d'organes et les implantations de prothèses, la chimiothérapie des cancers ou le traitement des leucémies, qui rendent les malades immunodéprimés, on est désormais confronté au risque de maladies nosocomiales par des bactéries peu pathogènes pour une personne saine – les bactéries opportunistes, qui sont extrêmement résistantes – et très délétères sur les terrains fragilisés. À cela s'ajoute le cas des personnes âgées, fraction de la population en augmentation, dont les fonctions immunitaires déclinent, et des malades immunodéprimés par diverses pathologies.

Que doit-on faire pour lutter contre l'antibiorésistance ?

On ne peut pas faire grand-chose contre l'émergence de bactéries résistantes mais on peut retarder leur dissémination. Pour cela, il faut en premier lieu un retour aux mesures d'hygiène, à l'hôpital comme en ville : se laver les mains entre chaque malade, changer de blouse, porter des masques... Il faut aussi instaurer un usage plus raisonné des antibiotiques, non seulement chez l'Homme mais chez les animaux de compagnie et les animaux d'élevage. Nous avons en effet réalisé une expérience dans mon laboratoire à la fin des années 90 sur un phénomène qui nous paraissait évident mais nécessitait une démonstration claire : le passage de gènes de résistance de bactéries animales (des entérocoques de porc) à des bactéries humaines. Les résultats ont contribué aux prises de décisions sur l'interdiction de l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance dans les élevages en Europe. Enfin, il faudrait rendre plus attrayante la recherche d'antibiotiques nouveaux pour l'industrie pharmaceutique, avec une prolongation de la durée de vie des brevets pour les antibiotiques par exemple.

Quel est le rôle de la recherche académique ?

De plus en plus de laboratoires universitaires ou d'instituts de recherche privés s'orientent vers la recherche de nouveaux antibiotiques, sur la base de leurs travaux personnels. Il y a une prise de conscience de l'importance et aussi de la qualité du travail que l'on peut faire dans ce domaine. La recherche joue un rôle important et a des conséquences sur la société au-delà même de l'espoir de découvrir de nouveaux antibiotiques.

« La résistance aux antibiotiques risque d'annuler les progrès des 20 ou 30 dernières années dans de nombreux domaines médicaux. »





ET LES PAYS DU SUD ?

« Un phénomène très préoccupant se développe dans certains pays émergents » alerte le Pr Philippe Sansonetti, chef de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire à l'Institut Pasteur. *« Avec le développement du système de santé, l'utilisation des antibiotiques s'y généralise mais de façon mal maîtrisée et avec souvent un vrai marché souterrain de médicaments en vente libre. On voit du coup les infections résistantes aux antibiotiques émerger de façon spectaculaire et très inquiétante, alors qu'on avait assisté à la disparition de certaines maladies. »* La situation est aujourd'hui mal évaluée dans les pays en développement. Impliqué dans plusieurs études sur la résistance aux antibiotiques en France, le Pr Didier Guillemot (unité de Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses) veut pallier cette lacune : *« Nous avons lancé le projet ChARLI, pour évaluer chez les nouveau-nés et l'enfant l'incidence et les conséquences économiques et médicales des infections sévères dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques. »* Une cohorte internationale se constitue actuellement (Madagascar, Sénégal, Cambodge...) avec des Instituts Pasteur dans ces pays et des pédiatres de l'hôpital Necker-enfants malades à Paris. Son suivi apportera des informations cruciales sur l'impact de l'antibiorésistance chez les jeunes enfants, un préalable indispensable à son contrôle.

Antibiotiques, mode d'emploi :

- **Ne vous procurez jamais d'antibiotiques sans ordonnance médicale.**
- **Ne vous attendez pas à ce que votre médecin vous prescrive des antibiotiques pour chaque infection.** Les virus causent de nombreuses infections respiratoires, notamment les rhumes et la grippe. Les antibiotiques guérissent uniquement les infections bactériennes ; s'ils sont inefficaces pour soigner votre maladie, vous n'en avez donc pas besoin car ils vous rendront plus vulnérables à l'avenir.
- Si l'on vous prescrit des antibiotiques, **suivez à la lettre les instructions du médecin ou du pharmacien.** Allez jusqu'au terme du traitement prescrit, même si vous vous sentez mieux. Sinon, vous risquez une rechute.
- **N'utilisez pas de médicaments prescrits pour une autre personne ou une autre maladie.**
- **Essayez de prévenir les infections.** Lavez-vous les mains régulièrement et encouragez votre famille et vos collègues à faire de même.
- **La prévention de certaines infections bactériennes par la vaccination** constitue une autre action importante.

Source : Organisation mondiale de la santé.

• • •

Limiter les dégâts

L'objectif aujourd'hui est bien de limiter la consommation d'antibiotiques pour freiner l'expansion de la résistance. Son émergence est un phénomène biologique parfaitement naturel qui provient de la capacité qu'ont les bactéries à résister à une « attaque » d'antibiotiques, par le biais d'une mutation ou bien par l'acquisition de gènes de résistance provenant de bactéries déjà résistantes *(lire p.9)*. Elle est bien sûr accélérée par l'utilisation et l'emploi abusif d'antibiotiques chez l'homme comme chez les animaux, qui consomment plus de 50 % des antibiotiques produits dans le monde d'après l'OMS *(voir p.4)*. La grande difficulté est aussi de limiter la propagation des bactéries résistantes qui voyagent... avec l'Homme. Certaines ont particulièrement défrayé la chronique, comme ces diverses espèces bactériennes hébergeant le gène NDM-1 (de l'enzyme « New Delhi métallo-beta-lactamase ») leur conférant la résistance aux antibiotiques les plus récents, les carbapénèmes, habituellement réservés aux infections multirésistantes. Elles avaient été détectées en 2009 chez un Suédois qui avait été hospitalisé en Inde et l'année suivante au Royaume-Uni, chez des personnes ayant fait du tourisme médical pour de la chirurgie esthétique en Inde ou au Pakistan.



L'affaire de tous

Que faire face à ces risques majeurs ? *« L'OMS appelle les principales parties prenantes, les décideurs et les planificateurs, le grand public et les patients, les praticiens et les prescripteurs, les pharmaciens et les dispensateurs, ainsi que l'industrie pharmaceutique, à agir et à prendre leurs responsabilités pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens. »* Si aujourd'hui la recherche doit se renforcer pour développer de nouveaux antibiotiques, le problème de la résistance bactérienne est bien l'affaire de tous, et donc de chacun d'entre nous, qui sommes invités à suivre quelques règles de base... *(voir ci-contre : antibiotiques, mode d'emploi)*.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION



Federico Nitti

Le chercheur résistant

Connu pour la mise en évidence de l'action antibactérienne des sulfamides, premiers antibiotiques utilisés, ce biologiste italien naturalisé français fut aussi un illustre résistant.



En 1925, alors que Federico Nitti étudie la médecine à l'université de Naples, sa famille doit fuir l'Italie fasciste de Mussolini. C'est l'exil à Zurich, puis à Paris où Federico poursuit ses études. Externe des hôpitaux, il s'inscrit au grand cours de l'Institut Pasteur, où il entre à l'âge de 30 ans comme stagiaire dans un laboratoire dirigé par un compatriote, Alessandro Salimbeni. Docteur en médecine deux ans plus tard, il rejoint le laboratoire de chimie thérapeutique d'Ernest Fourneau. C'est là que Daniel Bovet, Thérèse et Jacques Tréfouël, et lui-même isolent un principe actif antibactérien et ouvrent la voie aux premiers traitements antibiotiques par les sulfamides. En 1939, Federico Nitti obtient la citoyenneté française et l'année suivante, un laboratoire de bactériologie lui est confié : il y étudiera la pénicilline et le bacille de Koch, responsable de la tuberculose. Entré dans la Résistance sous le nom de Dr Morin, il créé en 1942 avec Jacques Tréfouël, devenu Directeur de l'Institut Pasteur, un dépôt clandestin qui approvisionne les Forces Françaises de l'Intérieur en médicaments, sérums, vaccins et matériels : plus de 200 000 ampoules de sérum antitétanique et une tonne de sulfamides seront livrés aux combattants. Ce rôle lui vaudra la médaille de la Résistance en 1945. Après la Libération, Federico Nitti rejoint Daniel Bovet, qui a épousé quelques années plus tôt sa sœur Filomena, au laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut supérieur de la santé à Rome, en Italie. Il meurt prématurément quelques mois plus tard, à 44 ans. *« Son optimisme souriant, son calme courage, son mépris total du danger, son intuition, son intelligence, ses inépuisables connaissances bactériologiques : il a tout offert pour servir l'Institut Pasteur et la France qu'il avait choisie pour patrie »*, écrira Jacques Trefouël. ●

LES TRAVAUX CLANDESTINS **DU DOCTEUR NITTI**


Penicillium notatum.

Federico Nitti fut le premier en France à préparer et à utiliser la pénicilline, en toute clandestinité, sous l'occupation allemande. La pénicilline avait été découverte en 1928 par le britannique Alexander Fleming, mais ne fut utilisée qu'après-guerre, quand des méthodes de purification permirent sa production à grande échelle. Entre temps, Nitti voulait tester cette molécule prometteuse. Il réussit à se procurer en secret une souche de *Penicillium notatum*, champignon sécrétant l'antibiotique, étudia son mode d'action et de production de la pénicilline, et en fournit de petites quantités à l'Hôpital Pasteur pour des essais cliniques. Les Allemands eurent vent de la fameuse souche et lui ordonnèrent de la leur procurer. *« Bien, je vais essayer de la faire démarrer »*, dit Nitti. Mais il les leurra en repiquant une souche stérile...

REPÈRES

> 20 septembre 1903
Naît sur l'île d'Ischia (baie de Naples, Italie) d'un père ancien président du Conseil Italien.

> 1925-1927
La famille Nitti fuit l'Italie de Mussolini, à Zurich, puis à Paris, où Federico poursuit ses études de médecine.

> 1933-1934
Suit le « Grand Cours » de l'Institut Pasteur, puis le cours des fermentations. Entre dans le laboratoire de A. Salimbeni. Étude des streptocoques.

> 1935
Thèse de doctorat en médecine (mention très honorable) : *La vaccinothérapie dans l'asthme bronchique.*

> 1935-1939
Avec Daniel Bovet, Thérèse et Jacques Tréfouël, met en évidence l'action antibactérienne des sulfamides. Démontre l'action des sulfamides sur les streptocoques et le *Clostridium Welchii,* travaux qui seront appliqués aux blessures de guerre. Est naturalisé français.

> 1940
Nommé chef du laboratoire de bactériologie au sein du Laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur.

> 1940-1944
Étudie le mode d'action et de production de la pénicilline. Entreprend ses premiers travaux sur la chimiothérapie de la tuberculose.

> 1942
Crée avec J. Tréfouël (directeur de l'Institut Pasteur) un dépôt de médicaments, qui devient la pharmacie centrale des Forces Françaises de l'Intérieur (FFI).

> 1944
Devient chef de service à l'Institut Pasteur.

> 1945
Médaille de la Résistance.

> 1946
Reçoit la Légion d'honneur pour la découverte des sulfamides. Publie une note sur l'activité thérapeutique de l'association sulfamide-pénicilline dans le traitement des infections streptococciques et pneumococciques expérimentales. Part en Italie.

> 3 mars 1947
Décès en Italie.



THÉRAPIES

Un champignon pathogène pour le développement d'anti-inflammatoires

Têtes aspergillaires d'*Aspergillus fumigatus* en milieu aérien.

Plusieurs maladies inflammatoires pourraient à l'avenir être traitées par un composant du champignon pathogène *Aspergillus fumigatus*. Ce champignon présent dans l'atmosphère entraîne chez l'homme des infections respiratoires, notamment des aspergilloses invasives qui touchent les patients immunodéprimés et constituent la seconde cause de mortalité par infection fongique à l'hôpital. À l'Institut Pasteur*, une molécule de la paroi de ce champignon appelée GAG a été identifiée et montre de puissantes propriétés anti-inflammatoires. Les chercheurs** ont décrypté son mécanisme d'action sur le système immunitaire et montré sur un modèle expérimental de colite qu'elle guérissait l'inflammation du côlon. Les données actuelles laissent penser que GAG pourrait être active contre les maladies inflammatoires mais aussi contre certaines maladies auto-immunes, comme la goutte ou la polyarthrite rhumatoïde. De nouvelles perspectives de recherche sont également ouvertes pour la mise au point de solutions thérapeutiques contre l'aspergillose invasive, souvent mortelle.

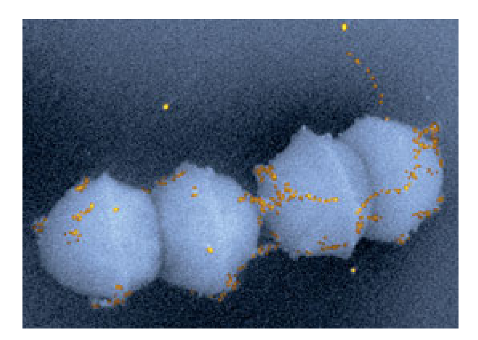
** Unité des Aspergillus, dirigée par Jean-Paul Latgé.*
*** De l'Institut Pasteur, de l'université Radboud de Nijmegen (Pays-Bas), et de l'université de Perugia (Italie).*

PALUDISME

Paludisme : la stratégie « Wake & Kill »

Des chercheurs français* viennent de proposer une stratégie novatrice pour éliminer les rechutes de paludisme. Le parasite en cause, injecté par la piqûre d'un moustique infecté, doit gagner le foie où il se multiplie avant de se propager dans le sang, provoquant la maladie potentiellement mortelle. Dans le foie, certains parasites – nommés hypnozoïtes – peuvent rester sous une forme « dormante » pendant des mois ou plus d'un an, puis s'éveiller et déclencher une rechute. La recherche de médicaments contre eux est complexe. Les chercheurs ont réussi à cultiver ces parasites dormants dans des cellules hépatiques, ce qui rend désormais possible le criblage *in vitro* de médicaments « anti-hypnozoïtes ». Ils ont surtout montré qu'une molécule découverte à l'Institut Pasteur induisait leur réveil, d'où leur stratégie « Wake & Kill » (réveille et tue) – qui associerait cette molécule à un des traitements efficaces sur le parasite en cours de multiplication, « éveillé ».

** Dominique Mazier et Georges Snounou (Université Pierre et Marie Curie), avec Artur Scherf, Unité de Biologie des interactions hôte-parasite (Institut Pasteur), par une collaboration multi-instituts (Inserm, CNRS, CIMI, CEA, UPMC, AP-HP, Institut Pasteur Paris).*



Streptococcus gallolyticus observé au microscope électronique. Les pili sont marqués par des billes.

BACTÉRIE

Un mécanisme bactérien inédit pour échapper au système immunitaire

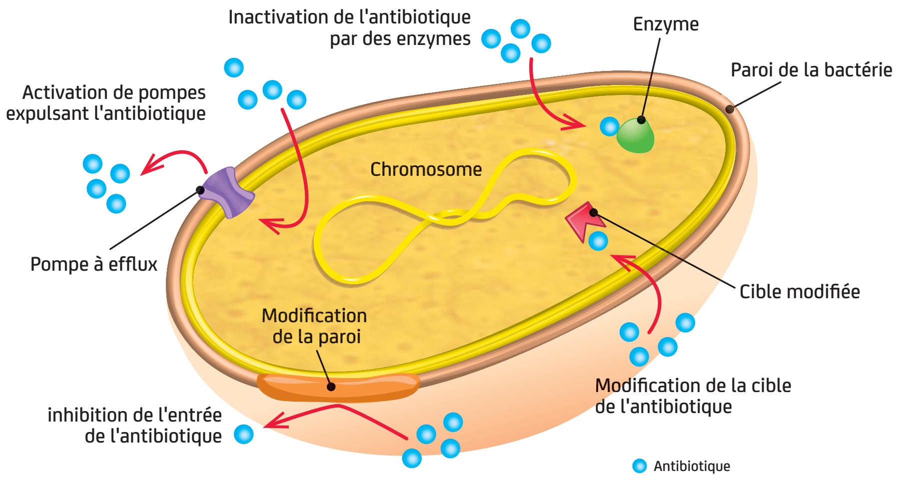
Un nouveau mécanisme permettant à un pathogène d'échapper aux défenses de son hôte vient d'être découvert à l'Institut Pasteur*, chez une bactérie de la flore intestinale présente chez 10 % de la population humaine : *Streptococcus gallolyticus*. Pathogène pour un système immunitaire affaibli ou fragile, celle-ci constitue une cause émergente de septicémie et d'endocardite chez les personnes âgées. Des études épidémiologiques révèlent de plus une forte association (dans 65 % des cas) entre présence dans le sang de *S. gallolyticus* et cancer du côlon. Le mécanisme identifié par les chercheurs concerne des structures filamenteuses présentes chez certaines bactéries : les pili. Elles leur confèrent des propriétés adhésives, utiles pour la colonisation et la dissémination, mais sont facilement détectées par le système immunitaire de l'hôte colonisé. *S. gallolyticus* contourne le problème en générant des individus exprimant ce pilus à des niveaux très différents. La découverte de cette stratégie de persistance bactérienne confirme l'intérêt des pili comme cibles thérapeutiques contre les infections par les diverses bactéries du genre *Streptococcus*.

** Étude menée par Shaynoor Dramsi et collaborateurs dans l'unité de Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram-Positif de l'Institut Pasteur, dirigée par Patrick Trieu-Cuot.*



MÉCANISMES

Comment les bactéries résistent-elles aux antibiotiques ?



Quelques mécanismes permettant à une bactérie de résister à un antibiotique

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques : grâce à leur patrimoine génétique, elles sont insensibles à un certain nombre d'agents comme les *Escherichia coli* résistant à la vancomycine, ou *Pseudomonas aeruginosa*, cause de graves infections nosocomiales, à l'ampicilline. Mais le phénomène préoccupant est bien la résistance « acquise », lorsque des bactéries auparavant sensibles deviennent subitement résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Deux mécanismes peuvent en être à l'origine : une mutation génétique qui donne à la bactérie les capacités de contourner l'effet néfaste de l'antibiotique ; ou bien l'acquisition de fragments d'ADN porteurs d'un ou plusieurs gènes de résistance, en provenance d'une autre bactérie. Mais comment fonctionne cette résistance ? La bactérie peut produire un enzyme qui inactive l'antibiotique. Chez d'autres, la membrane bactérienne s'imperméabilise. D'autres encore modifient la cible de l'antibiotique. Certaines sont équipées de véritables pompes insérées dans leurs membranes afin d'éjecter les molécules d'antibiotique vers l'extérieur. C'est donc par différents stratagèmes que les bactéries résistent à un ou plusieurs antibiotiques. Des parades qui ne simplifient pas le développement de nouvelles molécules... ●

FOCUS

La rougeole pourrait-elle être un jour éliminée ?


Campagne de vaccination contre la rougeole au Cambodge.

Cellules animales infectées par le virus de la rougeole.

Réduire le nombre de décès par rougeole de 95 % d'ici 2015 et parvenir à éliminer la rougeole et la rubéole dans au moins cinq Régions de l'OMS d'ici 2020 : c'est l'objectif d'un partenariat mondial – l'*Initiative contre la rougeole et la rubéole* – lancé en 2001 sous l'égide de différentes organisations*. Mais il paraît compromis. En février dernier, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) annonçait pourtant « une baisse historique » du nombre annuel de décès par rougeole. Ces décès ont chuté de 78 % entre 2000 et 2012, passant de plus de 562 000 à 122 000 (le nombre de cas notifiés a lui aussi diminué, passant de 853 480 à 226 722). Pendant la même période, l'OMS estime que « *13,8 millions de décès ont été évités grâce à la vaccination antirougeoleuse* ». Aujourd'hui, 84 % des enfants dans le monde sont vaccinés. La Région des Amériques a déjà éliminé la rougeole (depuis 2002) et la Région du Pacifique occidental est en voie d'atteindre ce but. Mais l'OMS souligne que « *les progrès vers l'élimination de la rougeole restent irréguliers, certaines populations n'étant toujours pas protégées. La rougeole reste une menace mondiale, cinq des six Régions de l'OMS connaissant encore des flambées épidémiques importantes et la Région des Amériques doit faire face à de nombreuses importations de cas de rougeole. Les Régions de l'Afrique, de la Méditerranée orientale et de l'Europe ne sont pas susceptibles d'atteindre les cibles fixées pour l'élimination de la rougeole dans les délais* ». « *Les pays doivent accorder un rang élevé de priorité aux objectifs de l'élimination et investir fortement dans l'amélioration des systèmes de santé* », conclut l'OMS. ●

La rougeole est une maladie virale très contagieuse. Fièvre intense, toux, rhinite et conjonctivite importantes, puis éruption cutanée la caractérisent. Elle peut être mortelle si des complications surviennent (encéphalites, diarrhées sévères ou pneumonies), auxquelles les enfants malnutris sont particulièrement exposés.

* *Croix-Rouge américaine, Fondation des Nations Unies, Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique (CDC), UNICEF et OMS.*

COOPÉRATION



Le Service de Santé des Armées et l'Institut Pasteur mettent leurs forces en commun

Déjà engagés dans une étroite collaboration et en particulier dans la lutte contre le paludisme en Guyane, le Service de santé des armées et l'Institut Pasteur viennent de signer un accord cadre de coopération visant à élargir le champ du partenariat scientifique sur d'autres thématiques et dans d'autres régions du globe. Les premiers résultats obtenus en Guyane permettent de suivre et diagnostiquer les cas de paludisme à *Plasmodium vivax* et *P. falciparum* chez des populations exposées. La mise au point d'un piège adapté à la capture des moustiques du genre *Anopheles* permet de mieux comprendre le rôle d'un nouveau vecteur impliqué dans la transmission de *P. vivax.* Enfin, les premiers résultats des analyses de résistance des parasites aux médicaments antipaludéens montrent une faible prévalence de la résistance de *P. vivax* à la chloroquine et l'absence de résistance à l'atovaquone. ●

ÉVÉNEMENT

Bill Gates à l'Institut Pasteur

Bill Gates à l'Institut Pasteur le 2 avril 2014.

Bill Gates, fondateur de la société Microsoft et de la Fondation Bill & Melinda Gates, était à l'Institut Pasteur le 2 avril dernier pour un colloque sur les maladies tropicales négligées organisé par sa fondation. Celle-ci soutient actuellement un programme de lutte contre le paludisme au Cambodge auquel participent l'Institut Pasteur du Cambodge, l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers et le Centre National de Malariologie. Son but : mesurer l'efficacité au niveau communautaire de l'utilisation de répulsifs en plus des moustiquaires imprégnées d'insecticides dans le contrôle de la maladie (transmission résiduelle). Un laboratoire mobile conçu par l'unité d'Épidémiologie moléculaire du paludisme de l'Institut Pasteur du Cambodge permet d'analyser sur le terrain (dans la province du Rattanakiri) les échantillons de sang des populations pour vérifier l'impact de cette mesure additionnelle sur la prévalence de l'infection. Le nouveau protocole antivectoriel en expérimentation pourrait aider le Cambodge à atteindre son objectif : éliminer le paludisme d'ici 2025. ●


Laboratoire mobile de l'Institut Pasteur du Cambodge.

Situation du Chikungunya dans les Caraïbes au 20 février 2014. *Source InVS*

ANTILLES GUYANE

L'Institut Pasteur sur le front de **l'épidémie de Chikungunya**

Plus de 6 500 personnes à Saint-Martin, Saint-Barthélémy, en Martinique, en Guadeloupe et en Guyane ont montré des signes d'infection par le redouté virus Chikungunya depuis novembre 2013. L'Institut Pasteur de Guyane, l'Institut Pasteur de la Guadeloupe et l'Institut Pasteur à Paris sont particulièrement actifs face à l'épidémie en cours – la première causée par ce virus sur le continent américain. Entomologistes et virologistes de ces Instituts Pasteur et de la Fondation Oswaldo Cruz au Brésil (membre du Réseau International des Instituts Pasteur) viennent d'analyser* 35 populations de moustiques prélevés dans 10 pays du continent pour leur aptitude à transmettre la souche du virus en circulation, et concluent à une situation à risque. Ces scientifiques estiment que les déplacements humains et les grands rassemblements à venir, comme la Coupe du monde de football à Rio, constituent des facteurs favorisant la dissémination du virus et risquent de précipiter la survenue d'une épidémie de grande ampleur dans la région. L'Institut Pasteur de la Guadeloupe a mis au point un test de diagnostic rapide qui permet un résultat au plus tard cinq jours après un prélèvement sanguin, et contribue à la surveillance épidémiologique dans les pays de la zone Amérique. ●

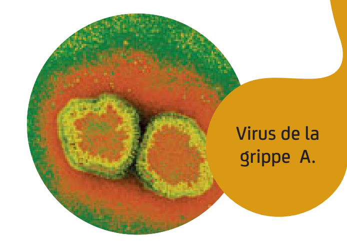
** Étude menée par le Laboratoire Arbovirus et insectes vecteurs à l'Institut Pasteur à Paris.*



Les virus de **la grippe aviaire**

Entre 2003 et février 2014, 658 cas humains confirmés, dont 388 décès

Les virus de la grippe aviaire circulent par définition chez les oiseaux, en particulier chez les canards et oies sauvages susceptibles de les transmettre aux volailles domestiques et de provoquer chez elles des flambées épidémiques.



Virus de la grippe A.



Prélèvement d'un canard sauvage (Camargue).

A(H5N1), virus de la « grippe du poulet »

Les premiers cas humains directement infectés par un virus de grippe aviaire, nommé A(H5N1), furent détectés à Hong Kong en 1997. On parlait alors de « grippe du poulet ». Toute la volaille du territoire, 1,5 million d'oiseaux, fut abattue en 3 jours. Après une accalmie, le virus a ré-émergé à plus vaste échelle en 2003, puis s'est propagé de l'Asie à l'Europe et à l'Afrique en 2005-2006. « Hautement pathogène », il a depuis décimé des millions d'oiseaux. Entre 2003 et février 2014, 658 cas humains confirmés, dont 388 décès (soit une létalité beaucoup plus élevée que celle d'une grippe saisonnière) ont été recensés dans 15 pays. Leur infection provenait majoritairement d'un contact avec des volailles infectées, très rarement d'une autre personne infectée. Mais la crainte de voir ce virus désormais répandu dans de nombreux pays muter pour devenir facilement transmissible d'homme à homme fait de lui un virus « à potentiel pandémique ».

D'autres menaces pour l'homme

Si le virus H5N1 est le plus connu des virus de grippe aviaire, d'autres – H7N3, H7N7, H9N2, H6N1, H10N8 – peuvent provoquer des infections humaines, notifiées pour le sous-type H7 en Australie, au Canada, en Italie, au Mexique, aux États-Unis, au Royaume-Uni ou aux Pays-Bas, seul pays où un mort (un vétérinaire) a été déploré : les autres cas humains ont le plus souvent souffert de conjonctivites ou de symptômes respiratoires modérés.



Laboratoire P3 à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Mais depuis mars 2013, un virus H7N9 apparu en Chine et jusque-là inconnu suscite l'inquiétude. Deux mois après son apparition, il avait fait autant de cas humains que le virus H5N1 en 10 ans… Puis plus rien. Et il ressurgit en octobre 2013. En mars 2014, 375 cas humains avaient été confirmés dont 115 morts, à la suite de pneumonies sévères. La plupart avaient été en contact rapproché avec la volaille dans des élevages ou sur des marchés, toujours en Chine. Différence majeure avec le virus H5N1 : ce nouveau virus ne provoque pas de maladie grave chez la volaille. Or, il est difficile de se méfier d'animaux infectés mais d'apparence saine. La dissémination est « silencieuse »… Les autorités sanitaires des pays touchés, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et son équivalent pour les animaux, l'Office international des épizooties (OIE), surveillent de près tous ces virus grippaux d'oiseaux qui planent au-dessus de nos têtes, menacent les animaux domestiques… et l'Homme par ricochet.



ACTION PASTEUR

À l'Institut Pasteur, le Centre national de référence de la grippe et la Cellule d'intervention Biologique d'Urgence sont équipés pour analyser des cas suspects de grippe aviaire, et l'unité de Génétique moléculaire des virus à ARN mène des recherches sur les virus de grippe aviaire, coordonnant notamment le programme européen PREDEMICS sur des virus zoonotiques. Les Instituts du Réseau International sont également impliqués : l'Institut Pasteur du Cambodge confirmait en mars dernier à Phnom Penh trois cas de grippe H5N1 chez des enfants de 8 à 11 ans originaires de villages où les élevages de volaille venaient d'être décimés.



DONATEURS
PRATIQUE



• Service Donateurs : **01 40 61 33 33 – dons@pasteur.fr**
• Service des legs : **01 40 61 32 03 – legs@pasteur.fr**
www.pasteur.fr





75 % du montant de votre don peut être déduit de votre impôt.
Pour toute information, vos déléguées Grands Donateurs sont à votre disposition :
Florence Pasticier – florence.pasticier@pasteur.fr – 01 40 61 33 45
et Caroline Cutté – caroline.cutte@pasteur.fr – 01 45 68 81 04

SPORTIFS SOLIDAIRES

Ils ont couru pour l'Institut Pasteur

Le 2 mars dernier, 115 des participants du semi-marathon de Paris ont couru pour l'Institut Pasteur. Avec pour mot d'ordre « Ne soyez pas sport avec les maladies », chacun avait au préalable lancé une collecte de dons pour l'Institut Pasteur auprès de son entourage afin d'obtenir un dossard, et de rejoindre ainsi la Pasteur Power Team. L'opération a permis de récolter plus de 60 000 euros au profit des chercheurs de l'Institut Pasteur. **Un grand merci à tous les généreux coureurs et à leur entourage !**



Vous pouvez vous aussi collecter pour l'Institut Pasteur à l'occasion d'autres événements sportifs (étape du tour cycliste, 20 km de Paris…) ou d'événements personnels (anniversaire, mariage…).
Rendez-vous sur mondefi.pasteur.fr

CONFÉRENCES

Conférence culturelle
Mercredi 28 mai 2014, 15h00

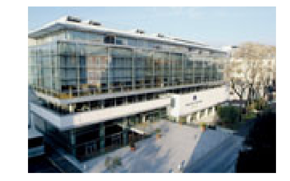
Autour de Madame Pasteur : de surprise en surprise
Par **Agnès Desquand**, *Conférencière*

La biographie de Madame Pasteur est propre à enrichir, expliquer ou contredire ce que l'on savait par ailleurs d'un personnage aussi célèbre que Louis Pasteur et de son entourage. Faire revivre cette « rude bonne femme », cette compagne ignorée, c'est entrer dans l'intimité de son « cher savant de mari ».

Conférence scientifique
mardi 10 juin 2014, 14h30

Papillomavirus et cancers
Par **Isabelle Heard**, *Centre national de référence des Papillomavirus*

Virus très banal avec lequel nous nous infectons très souvent sans qu'il ne se passe rien, le papillomavirus est cependant l'agent de certains cancers : cancer du col de l'utérus, du canal anal, un quart des cancers des voies aérodigestives supérieures.



Accès gratuit sur présentation de la carte donateur

Institut Pasteur
25 rue du Docteur Roux,
75015 Paris

QUESTIONNAIRE



Votre avis nous est précieux, merci !

Un grand merci à tous ceux qui ont répondu au questionnaire en ligne sur la nouvelle formule de La lettre de l'Institut Pasteur proposé dans notre édition de décembre 2013 (LIP n°83). Plus de 32 % des répondants ont choisi « la résistance aux antibiotiques » comme dossier préféré à venir parmi un choix d'une dizaine de sujets : ce numéro leur est dédié ! Par ailleurs, 60 % des répondants ont plébiscité des sujets sur la vie ou le quotidien des équipes de recherche : une « plongée au cœur d'un laboratoire de l'Institut Pasteur » est en préparation. Votre avis nous est précieux… et nous en tenons compte !
N'hésitez pas à nous faire part de votre opinion sur notre publication par courrier ou par email auprès de notre service donateurs.

BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Institut Pasteur

Merci de bien vouloir nous le retourner à : Institut Pasteur – 25 rue du Docteur Roux – 75015 Paris

Je fais un don de :
☐ **30 €** ☐ **45 €** ☐ **60 €** ☐ **75 €** ☐ **100 €** ☐ Autre montant .... **€**
☐ Sur www.pasteur.fr
☐ Par chèque bancaire à l'ordre de l'Institut Pasteur

☐ Je veux continuer à recevoir la Lettre de l'Institut Pasteur et je vous joins le montant de mon abonnement pour un an : soit 4 numéros au prix de 6 euros (non déductible).

Les données recueillies vous concernant sont nécessaires au traitement de votre don et à l'émission de votre reçu fiscal. Conformément à la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de radiation sur simple demande écrite à l'Institut Pasteur - 25-28, rue du Docteur Roux-75724 Paris Cedex 15. Vos coordonnées peuvent être communiquées sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre ☐, à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public.

MES COORDONNÉES

Nom : ....

Prénom : ....

Adresse : ....

....

....

1IFL85

La lettre de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Christian Bréchot • Directeurs de la rédaction : Sylvain Coudon, Antoine Huot-Marchand • Rédactrice en chef : Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Eliane Coeffier, Michaël Davy, Marion Doucet, Annick Perrot, Sylvie van der Werf • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : Institut Pasteur, Shutterstock, D.R. • Impression : Imprimerie Guillaume • N° de commission paritaire : 0117 H 88711 • ISSN : 1243-8863 • Abonnement : 6 euros pour 4 numéros par an • Contact : Institut Pasteur - 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris - Tél. 01 40 61 33 33

Cette lettre a été imprimée sur du papier et selon des procédés de fabrication respectueux de l'environnement.

www.pasteur.fr